

INHIBIDORES DE LA QUINASA GSK3 β EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Carlos Pascual Carrillo

Trabajo Fin de Grado

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Junio 2016

Introducción y Antecedentes

Enfermedad de Alzheimer (EA)

- Enfermedad neurodegenerativa perteneciente al grupo de patologías denominadas como demencias.
- Proteinopatía, en concreto, del metabolismo anormal de tres proteínas: β -amiloide, α -sinucleína y proteína tau.
- Presenta cambios citohistológicos característicos: formación de placas seniles (prot. β -amiloide (BA)) y ovillos neurofibrilares (prot. Tau hiperfosforilada).
- No existe ningún tratamiento para curar o frenar el avance de la EA, solo sintomático.

Objetivos

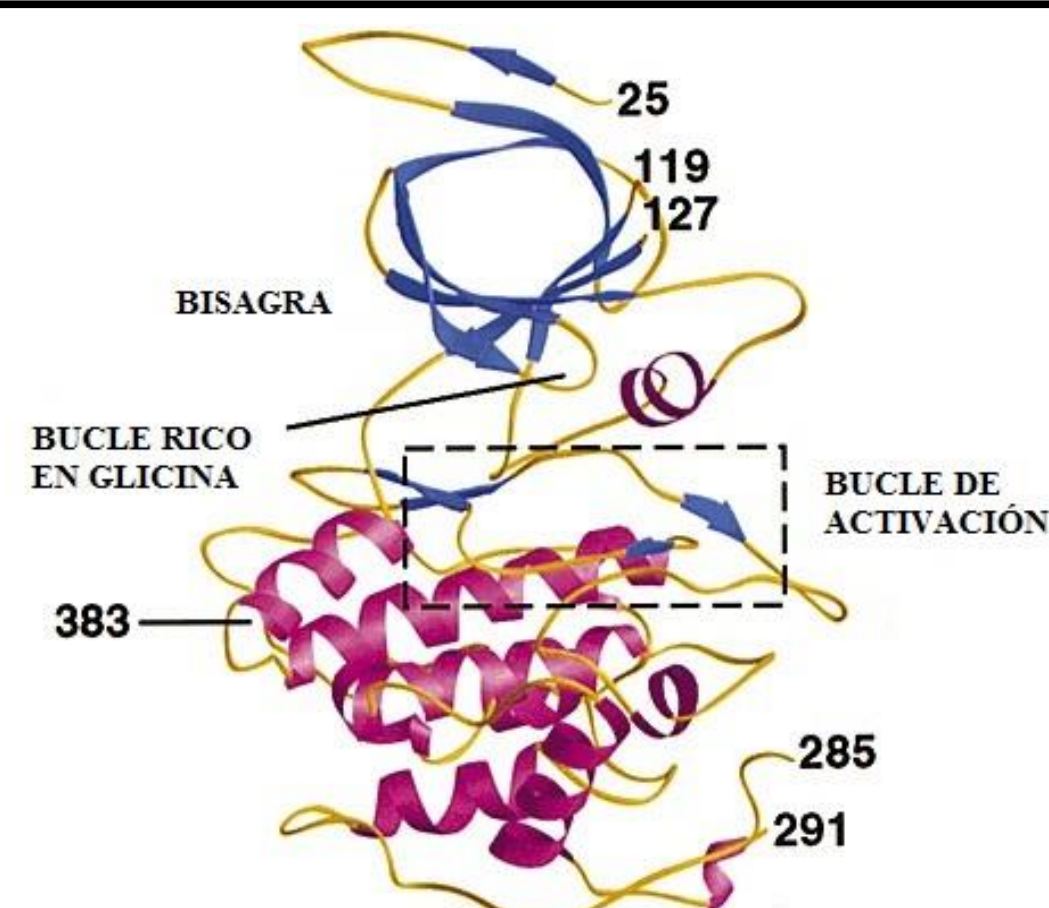
Descripción de las características estructurales de la quinasa GSK3 β . Implicación y mecanismos de la enzima en la EA, enumeración y descripción de moléculas inhibitoras con potencial efecto para el tratamiento de la enfermedad.

Metodología

Revisión bibliográfica en la que se ha utilizado diversas bases de datos como Pubmed, Science Direct, revistas en formato físico, online y direcciones web oficiales.

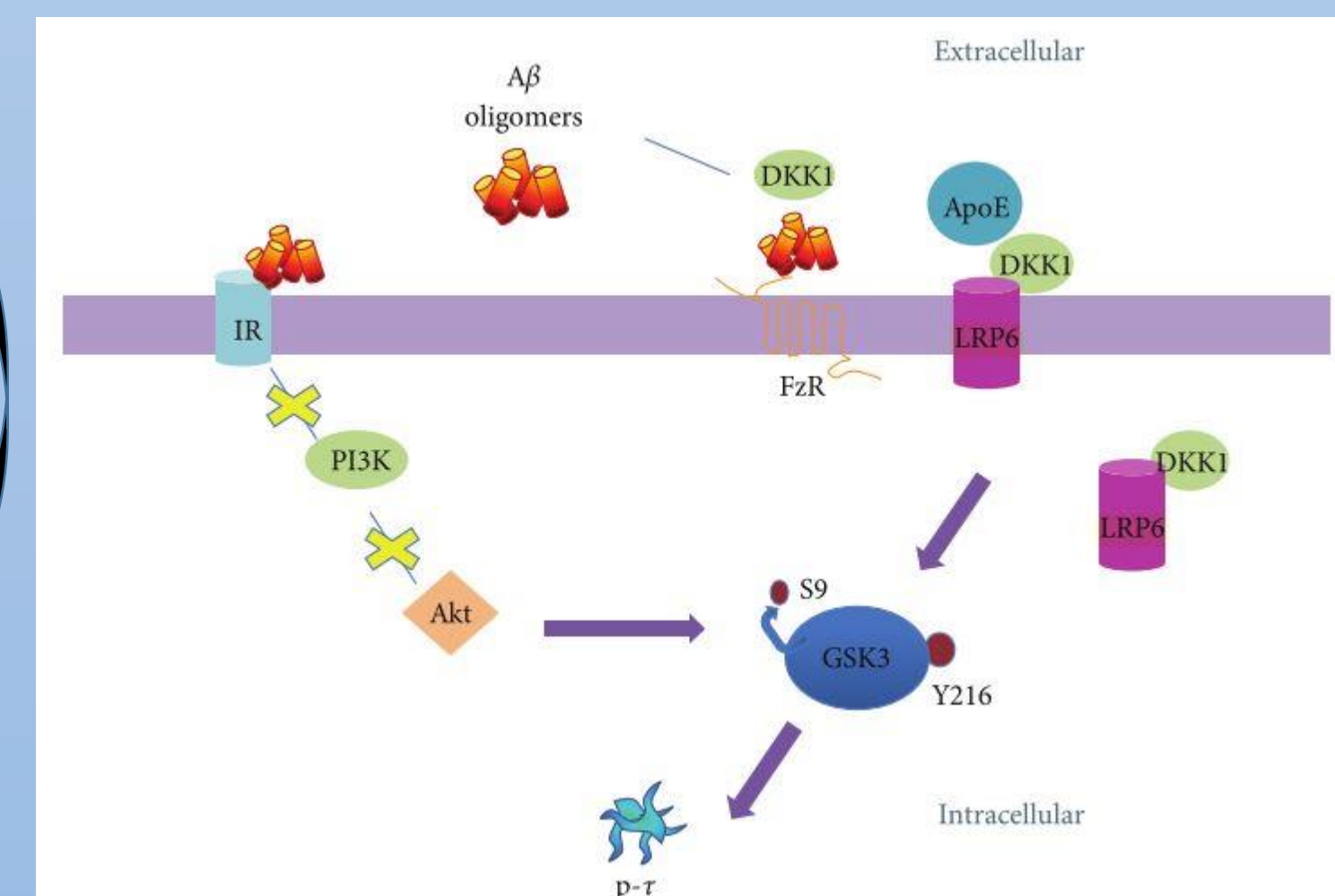
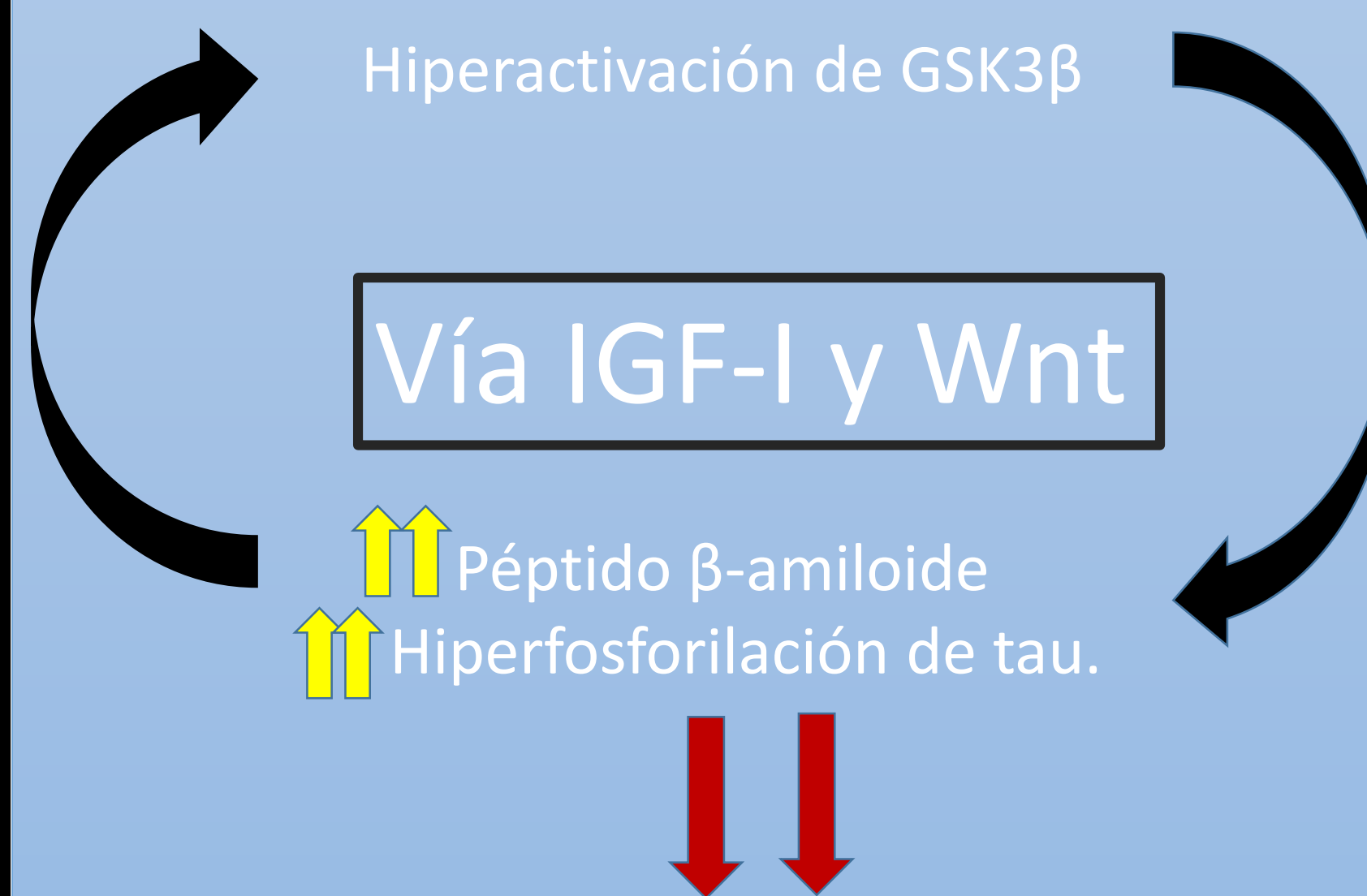
Discusión y Resultados

GLUCOGENO SINTASA QUINASA 3 β



- Serin-treonin quinasa monomérica.
- 2 dominios: tipo hebra beta en N terminal y un alfa helicoidal en C terminal.
- Sitio de unión a ATP situado entre los dominios alfa y beta y se encuentra bordeado por un bucle rico en glicina y una región bisagra.
- Bolsillo/bucle de activación (residuos 200-226) se localiza en la superficie del lugar de unión al sustrato.
- Dos lugares de fosforilación: Ser-9 y Tyr216.
- Elección única de sustrato: "prime phosphorylation".
- Secuencia de fosforilación: pS/T₁XXXpS/T₂.

GSK3 β y la Enfermedad de Alzheimer

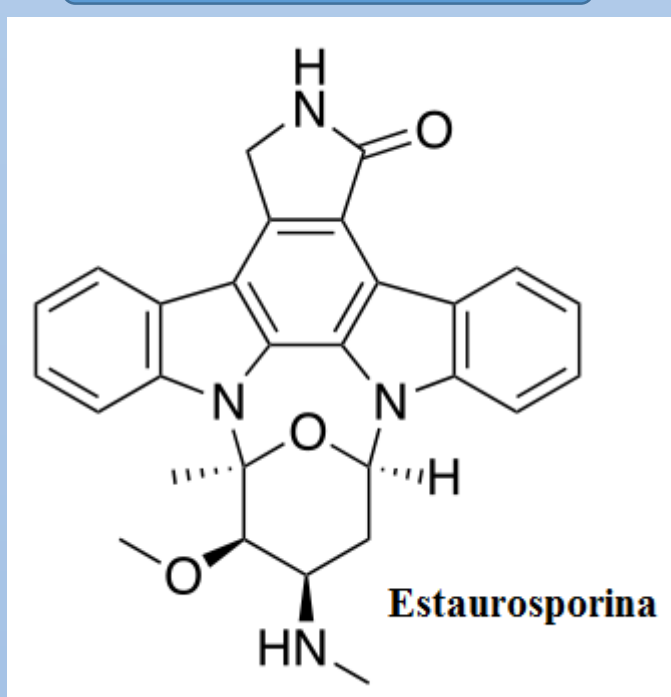


Ovillos neurofibrilares y placas seniles

INHIBIDORES DE GSK3 β

Inhibidores ATP COMPETITIVOS

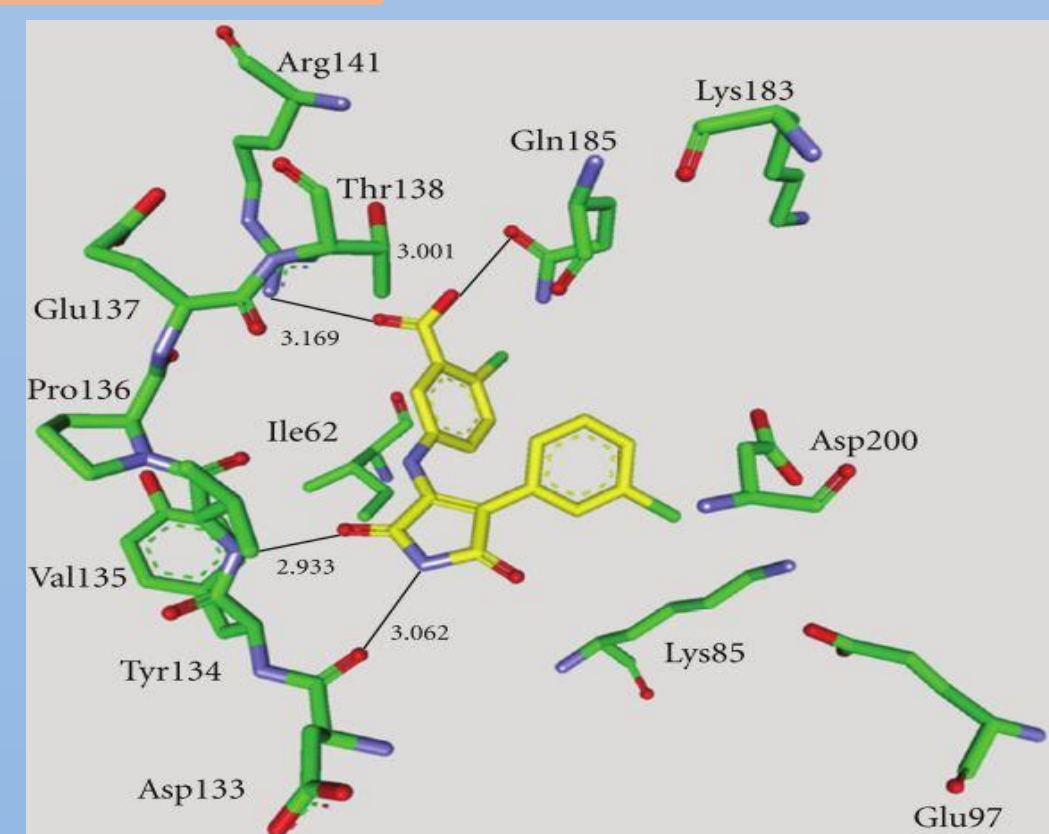
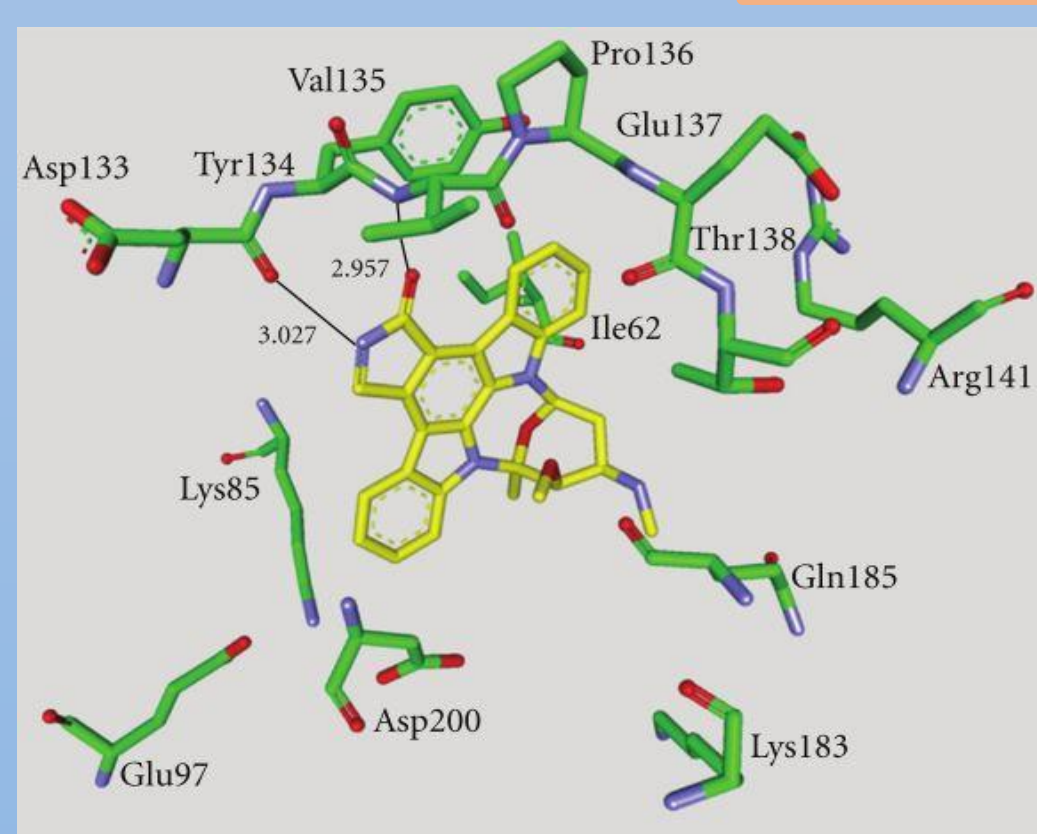
Naturales



Sintéticos

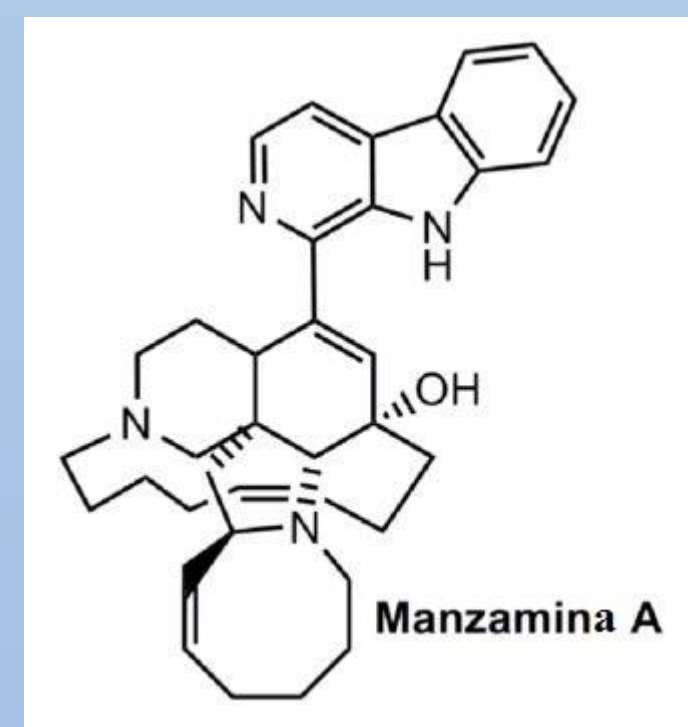


Mecanismo de unión a GSK3 β

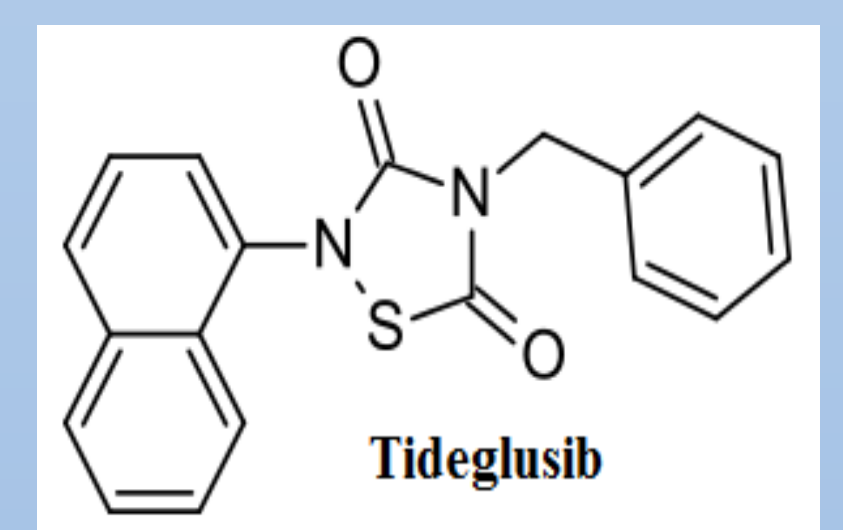


Inhibidores ATP NO COMPETITIVOS

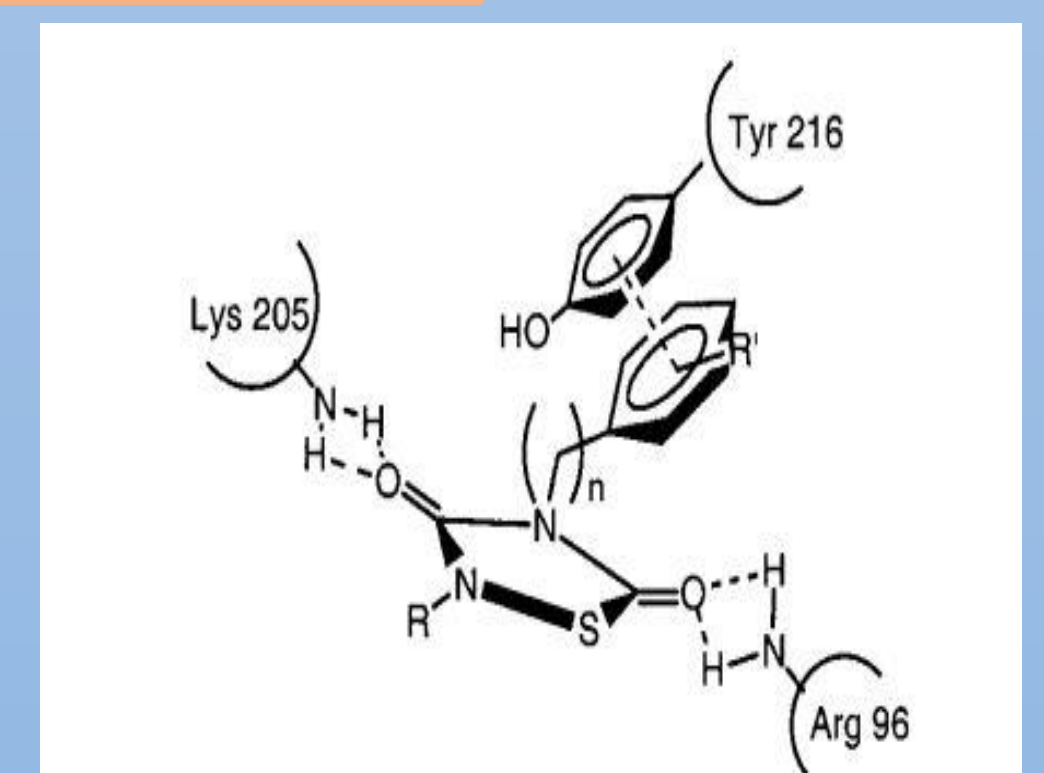
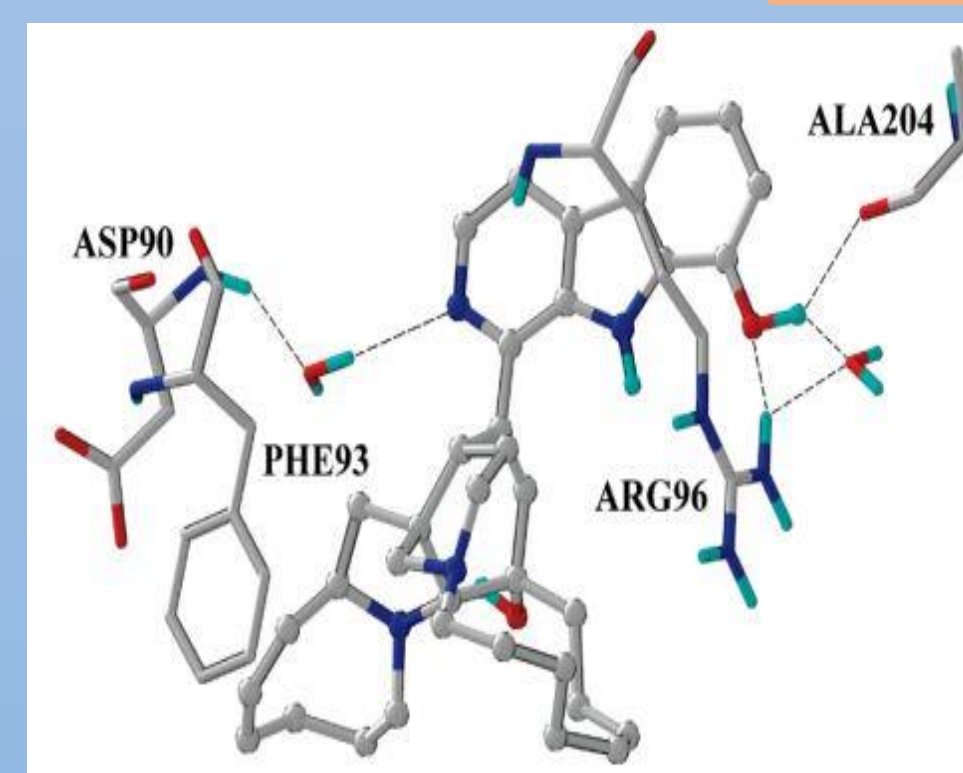
Naturales



Sintéticos



Mecanismo de unión a GSK3 β



Conclusiones

- Glucógeno Sintasa Quinasa 3 β (GSK3 β) es una serin/treonin quinasa identificada como piedra angular en el tratamiento de la EA.
- Últimos 10 años ha surgido una gran variedad química tanto sintética como natural de inhibidores de GSK3 β .
- Resultados en modelos murinos e in vitro de los diversos estudios son esperanzadores en general para un futuro tratamiento efectivo de la EA.
- Por complejidad de la fisiopatología de la enfermedad y las complicaciones per se de la elaboración de inhibidores selectivos de GSK3 β , hace que muchos de ellos no superen las fases preclínicas.
- A día de hoy el Tideglusib el que mayor expectativas de éxito tiene (aun con los resultados desfavorables del último estudio).
- Para una exitosa elaboración de fármacos anti-EA es necesario un enfoque multidiana: GSK3 β , ovillos neurofibrilares y placas seniles.

Bibliografía

- Llorens-Marín M, Jurado J, Hernández F, Avila J. GSK-3 β , a pivotal kinase in Alzheimer disease. Front Mol Neurosci. 2014;7(May):1-46.
- Eldar-Finkelman H, Martinez A. GSK-3 Inhibitors: Preclinical and Clinical Focus on CNS. Front Mol Neurosci. 2011;4(October):1-18.
- Pandey MK, DeGrado TR. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3)-Targeted Therapy and Imaging. Theranostics. 2016;6(4):571-2.
- Lovestone S, Boada M, Dubois B, Hull M, Rinne JO, Huppertz HJ, et al. A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. Vol. 45, J Alzheimers Dis. 2015. p. 75-88.